

# Spektar etioloških čimbenika u bolesnika s bronhiektazijama koje nisu povezane s cističnom fibrozom

---

Milobara, Josip

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:293560>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-28**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Josip Milobara**

**Spektar etioloških čimbenika u bolesnika s  
bronhiektazijama koje nisu povezane s  
cističnom fibrozom**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za plućne bolesti „Jordanovac“, KBC Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Mateje Janković Makek i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020/2021. Diplomski rad izrađen je na Katedri interne medicine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

## **Popis kratica**

ACBT – tehnika cikličnog aktivnog disanja, engl. Active cyclic beathing technique  
anti-CCP – anti-cirkulirajući citrulinski peptid  
ANA – anti nuklearno protutijelo  
ANCA – anti neutrofilno citoplazmatsko protutijelo  
ARDS – akutni respiratorni distres sindrom  
ABPA – alergijska bronhopulmonalna aspergiloza  
CVID – obična varijabilna imunodeficijencija, engl. Common variable immunodeficiency  
BMI – indeks tjelesne težine, engl. Body Mass Index  
BSI – indeks težine bronhiektazija, engl. Bronchiectasis Severity Index  
CF – cistična fibroza  
CT – kompjuterizirana tomografija  
EMBARC – engl. European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration  
FEV<sub>1</sub> - forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi  
GERB – gastroezofagealna refluksna bolest  
HIV – virus humane imunodeficijencije, engl. Human immunodeficiency virus  
HRCT – kompjuterizirana tomografija visoke rezolucije, engl. High resolution computer tomography  
KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest  
NTM – netuberkulozne bakterije  
PBB – perzistentni bakterijski bronhitis  
oPEP – oscilirajući pozitivni ekspiratorni tlak  
PEP – pozitivni ekspiratorni tlak  
RA – reumatoidni artritis  
RF – reumatoidni faktor  
VAT – video asistirana torakoskopija  
WCS – Williams-Campbell sindrom

# SADRŽAJ

SAŽETAK.....	
SUMMARY.....	
<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 EPIDEMIOLOGIJA .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 PATOFIZIOLOGIJA .....</b>	<b>1</b>
<b>1.3 ETIOLOGIJA.....</b>	<b>2</b>
1.3.1. Kronična opstruktivna plućna bolest .....	3
1.3.2. Astma.....	3
1.3.3. Primarna cilijarna diskinezija.....	4
1.3.4. Kartagenerov sindrom .....	4
1.3.5. Sjögrenov sindrom.....	4
1.3.6. Reumatoidni artritis.....	4
1.3.7. Manjak alfa-1-antitripsina .....	4
1.3.8. Marfanov sindrom.....	5
1.3.9. Bronhopulmonarna aspregioloza.....	5
1.3.10. Postinfektivne bronhiektazije.....	5
1.3.11. Tuberkuloza .....	6
1.3.12. Netuberkulozne mikobakterije.....	6
1.3.13. Imunodeficijencije .....	7
1.3.14. Swyer James Macleod sindrom .....	7
1.3.15. Traheobronhomegalija (Mounier-Kuhnov sindrom).....	7
1.3.16. Williams-Campbellov sindrom.....	7
1.3.17. Opstrukcija .....	8
<b>1.4. SIMPTOMI.....</b>	<b>8</b>
<b>1.5. DIJAGNOSTIKA .....</b>	<b>8</b>
<b>1.6. SUSTAVI BODOVANJA RIZIKA.....</b>	<b>9</b>
<b>1.7. LIJEČENJE.....</b>	<b>10</b>
1.7.1. Čišćenje dišnog puta.....	10
1.7.2. Mukoaktivne tvari.....	10
1.7.3. Protuupalna terapija.....	11
1.7.4. Antibiotici.....	11
1.7.5. Bronhodilatatori .....	12
1.7.6. Plućna rehabilitacija .....	12
1.7.7. Kirurško liječenje i transplantacija pluća.....	12

1.7.8. Influenza i pneumokokno cjepivo .....	13
1.8. KOMPLIKACIJE .....	13
2. PACIJENTI I METODE .....	14
3. REZULTATI .....	15
4. RASPRAVA.....	16
5. ZAKLJUČAK.....	17
6. ZAHVALA.....	18
7. LITERATURA: .....	19
8. ŽIVOTOPIS.....	22

## SAŽETAK

### **Spektar etioloških čimbenika u bolesnika s bronhiektazijama koje nisu povezane s cističnom fibrozom**

**Autor: Josip Milobara**

Još uvijek se ne zna mnogo o epidemiologiji i pojavnosti određenih etioloških čimbenika u podlozi bronhiektazija koje nisu povezane s cističnom fibrozom. Točno određivanje etiologije bronhiektazija, odnosno identifikacija bolesti koja je njihov najvjerojatniji uzrok, jedan je od najvažnijih čimbenika za uspješno liječenje i praćenje pacijenata. Iz tih je razloga nastala paneuropska mreža – EMBARC. EMBARC za ciljeve postavlja promicanje kliničkih istraživanja i edukaciju o bronhiektazijama, a centralni dio projekta predstavlja registar pacijenata s bronhiektazijama. Temeljem etičke dopusnice KBC-a Zagreb i informiranog pristanka pojedinog bolesnika, u EMBARC se upisuju i podaci o pacijentima s bronhiektazijama liječenima u Klinici za plućne bolesti „Jordanovac“, KBC-a Zagreb. U ovom diplomskom radu su analizirani podaci o etiološkom spektru u podlozi bronhiektazija u tih pacijenata te uspoređeni rezultati naše kohorte s rezultatima objavljenima u drugim europskim centrima. U 65 bolesnika s bronhiektazijama (33 žene, 32 muškarca), etiologija je identificirana u 93,85%, dok je preostalih 6,15% proglašeno idiopatskim bronhiektazijama. Najčešće etiologije su postinfektivne bronhiektazije (35,38%), kronična opstruktivna plućna bolest (16,9%), astma (10,76%), posttuberkulozne bronhiektazije (9,23%), imunodeficijencije (4,6%) i Kartagenerov sindrom (4,6%). Nekoliko razlika uočeno je prilikom usporedbe s drugim europskim kohortama. Glavna razlika je u postotku idiopatskih bronhiektazija (40% u EU vs. 6,15%). Rijetki sindromi, poput Kartagenerovog sindroma, i posttuberkulozne bronhiektazije pronađene su češće u našoj kohorti dok su ostali rezultati slični rezultatima drugih Europskih centara.

**Ključne riječi:** Etiologija, Bronhiektazije, Dijagnostika, Liječenje

## **SUMMARY**

### **Spectrum of etiology of non-cystic fibrosis bronchiectasis**

**Author: Josip Milobara**

There are still quite a few knowledge gaps regarding the epidemiology and incidence of different etiologies underlying the spectrum of non cystic fibrosis (non-CF) bronchiectasis. Proper identifying of etiology and/or underlying disease is an important factor for the successful treatment and follow-up of the patients. EMBARC is a pan european network that promotes clinical studies and education activities about bronchiectasis, and provides a database (registry) for enrolment of patients with non-CF bronchiectasis. Upon ethical approval of University Hospital Centre Zagreb, and informed consent of individual person, data of patients from Pulmonary clinic Jordanovac are stored within this registry. For this master thesis, we analyzed the data regarding underlying etiology of bronchiectasis in our cohort and compared it to the published data from other European centers. Out of 65 patients with bronchiectasis (33 females, 32 males), etiology was identified in 93.85% while the rest were categorised as idiopathic. The most common etiologies were post-infective (35,38%), chronic obstructive pulmonary disease (16,9%), asthma (10,76%), post-tuberculosis bronchiectasis (9,23%), immunodeficiency (4,6%) and Kartagener syndrome (4,6%). Some key differences were observed in comparison with other European cohorts. Main difference represents the percentage of idiopathic bronchiectasis (40% in the EU vs. 6,15%). Rare syndromes such as Kartagener's syndrome, and post-tuberculosis bronchiectasis were found more commonly in our cohort while the rest of the results were in concordance with European results.

**Keywords:** Aetiology, Bronchiectasis, Diagnostics, Treatment



## **1. UVOD**

Bronhiektazije su strukturni poremećaj karakteriziran patološkom proširenošću bronha koja je kronična, progresivna i ireverzibilna. Bronhiektazije su krajnji rezultat brojnih patofizioloških procesa koji bronhe ostavljaju sa slabim stijenkama koje su sklone kolapsu, kroničnom upalom, mukoznim čepovima i kolonizacijom bakterijama. Bronhiektazije su heterogen skup poremećaja i prezentiraju se u većem broju kliničkih slika. Mogu se pojaviti kao dio nekog sindroma ili kao komplikacija već postojeće bolesti. (1-9) Glavni cilj ovog rada je pregled spektra etiologija u podlozi bronhiektazija koje nisu povezane s cističnom fibrozom (CF) s posebnim osvrtom na podatke prikupljene u Klinici za plućne bolesti „Jordanovac“, Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

### **1.1 EPIDEMIOLOGIJA**

Epidemiologija bronhiektazija je najviše povezana s godinama života. Povećani rizik za pojavu bronhiektazija koje nisu povezane s CF je najviši u ekstremima dobnih skupina: kod djece mlađe od 5 godina i odraslih starijih od 75 godina. U mnogim kroničnim respiratornim bolestima veliku ulogu imaju starenje i efekt starenja na respiratornu fiziologiju. Smanjena snaga respiratornih mišića i smanjenje vitalnog kapaciteta, učestalost gastroezofagealne refluksne bolesti, slabljenje refleksa gutanja i liječenje leukemija mogu ukazati na pojedinu etiologiju kod bronhiektazija u odraslih. Pojedini uzroci, poput primarne i sekundarne imunodeficijencije, cilijarne diskinezije, bronhiolitis obliteransa, bolesti skeletnog sustava i kongenitalnih malformacija, dijagnosticiraju se uglavnom u dječjoj dobi. Također, postoji i razlika u pojavi bronhiektazija u odnosu na geografsku regiju, etničke populacije i socioekonomskog statusa. Incidencija varira od 0,2/100000 u Engleskoj i 4,2/100000 u SAD-u, a u nekim populacijama poput domorodaca Polinezije, Aljaske, Australije i Novog Zelanda je 15/1000. Najbolja metoda za dokazivanje bronhiektazija je kompjuterska tomografija visoke rezolucije (HRCT) kojoj možemo otkriti i blaže oblike bolesti. Uporaba ostalih metoda s manjom osjetljivošću može rezultirati nižom prevalencijom. (2, 3)

### **1.2 PATOFIZIOLOGIJA**

Jedan od najčešćih uzroka bronhiektazija je cistična fibroza, no ona se gleda kao zaseban problem koji se obrađuje odvojeno od ostalih. Popis ostalih uzroka je dugačak, ali oni imaju brojne značajke koje ih povezuju i koje vode k ozljedi i abnormalnom remodeliranju dišnih putova. Ranim stadijem bronhiektazija smatra se perzistentni bakterijski bronhitis (PBB) koji je jedan od najčešćih uzroka kroničnog produktivnog kašlja. On se definira kao svakodnevni kašalj u trajanju od četiri ili više tjedana. Najčešće se dijagnosticira kod predškolske djece, ali

može se pronaći i kod starije djece i odraslih. PBB se definira kao infekcija dišnih puteva dokazana bakterijskom kulturom i neutrofilijom u bronhoalveolarnoj lavaži. Najčešće izolirane bakterije su *Haemophilus influenzae* te *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Staphylococcus aureus*. U mikrobiološkom profilu zdravih dišnih puteva pronalazi se raznolik spektar bakterijskih vrsta, ali u malim količinama. Kod bronhiektazija često prevladava samo jedna vrsta. Koinfekcije s bakterijama i virusima rezultiraju u najvišim vrijednostima neutrofila u BAL-u, što može biti značajno za razvoj bronhiektazija. Patofiziologija PBB-a nije jasna u potpunosti i zahtjeva daljnje pretrage jer može biti prvi nalaz neke teže sistemske bolesti. Pronađeno je mnogo sličnosti između PBB-a i bronhiektazija. Oba mogu biti rezultat infekcije, neučinkovitog imunološkog odgovora domaćina ili nesposobnosti rezolucije upale. Neutrofilni upalni odgovor i smanjena sposobnost makrofaga da obavljaju fagocitozu povezani su s nastankom upale i većom šansom za razvoj kronične upale. Koristan patofiziološki put opisan je kao ciklus od više ponavljajućih koraka. Poremećena mukocilijarna funkcija i retencija respiratornih sekreta ometaju normalnu obranu domaćina i povećavaju sklonost nastanku kronične upale. Prisutnost bakterijskih patogena uzrokuje inflamatorni proces koji vodi do ozljede bronha i abnormalnog remodeliranja dišnih putova. Ovaj patofiziološki ciklus možemo povezati u „vrtlog“ koji će nam pokazati povezanost ova četiri koraka i pojasniti njihovu kompleksnost. (1, 2, 3)

### 1.3 ETIOLOGIJA

Etiologiju bronhiektazija možemo podijeliti u mnogo skupina ovisnih o uzroku.

**Tablica 1. Etiologija bronhiektazija**

NASLJEDNE	STEČENE: ODRASLI	STEČENE: DJECA
Marfanov sindrom	Post-infektivne	Post-infektivne
Cistična fibroza	KOPB	Opstrukcija
Primarna cilijarna diskinezija	Tuberkuloza	Tuberkuloza
Kartagenerov sindrom	Astma	Swyer-James-MacLeod sindrom
Manjak alfa-1-antitripsina	APBA	Mounier-Kuhn Sindrom
Imunodeficijencije	Reumatoidni artritis	
Williams-Campbell sindrom	Sjögrenov sindrom	
	Imunodeficijencije	
	Opstrukcija	

### **1.3.1. Kronična opstruktivna plućna bolest**

Prevalencija bronhiektazija visoka je kod ljudi s KOPB-om, pogotovo u uznapredovanim stadijima bolesti. Iako se dijagnoza KOBP-a dominantno postavlja prema fiziologiji i funkciji pluća, a bronhiektazije prema morfologiji, obje bolesti mogu imati veoma slične kliničke slike i koegzistirati. Karakteristike pacijenata s KOPB-om koje predstavljaju rizik za razvoj bronhiektazija su: muški spol, starija dob i veći broj egzacerbacija osnovne bolesti. Uz to, prisutna je veća razina opstrukcije, proizvodnja sputuma i učestalost i težina egzacerbacija.

KOPB može postojati bez bronhiektazija i bronhiektazije često nisu prisutne u kroničnoj opstrukciji dišnih puteva, ali kada su bronhiektazije nepoznate etiologije prisutne kod pacijenta s KOPB-om, teško je navesti bronhiektazije samo kao nepovezani komorbiditet. Pušenje je jedan od faktora koji je čest u obje dijagnoze i može dovesti KOPB i bronhiektazije u uzročnu vezu. Pušenje dovodi do slabljenja obrambenih mehanizama pluća što olakšava razvoj kronične i akutne upale, a to je jedan od faktora koji je važan u razvoju bronhiektazija. U pojedinih pacijenata KOPB i bronhiektazije mogući su rezultat istog patofiziološkog procesa i opravdano je njihovo svrstavanje u odvojeni fenotip. Nije u potpunosti jasno zašto neke osobe s KOPB-om razviju bronhiektazije, a neke ne. No, povećani rizik za bronhalne infekcije, učestalije egzacerbacije i lošija klinička slika opravdava stvaranje odvojenog fenotipa i daljnje istraživanje. (10, 11)

### **1.3.2. Astma**

Bronhiektazije se sve više identificiraju kod pacijenata s teškom astmom. Iako imaju drugačiju patofiziologiju, mogu imati mnogo sličnosti i preklapanja. Zajednička im je heterogenost kliničkih slika, ishoda i mnogih simptoma poput kašlja, dispneje, zvižduka i opstrukcije dišnog sustava. Osobine astme nalazimo kod bronhiektazija i bez dijagnoze same astme. Bitna razlika je u vrsti upalnih stanica koje dominiraju. Neutrofilna upala dišnih puteva je glavna u bronhiektazijama, dok u astmi postoji eozinofilna upala. Bronhiektazije se smatraju posljedicom dugotrajne, teške i nekontrolirane astme. Potencijalni razlog nastanka može biti astma ovisna o kortikosteroidima, koji mogu biti uzrok parcijalne imunodeficijencije i voditi prema razvoju bronhiektazija. Prevalencija varira, no pojava bronhiektazija je češće kod teške astme s čestim egzacerbacijama i kod nealergijske astme. Zajedničke su im i izvan plućne manifestacije bolesti, poput GERB-a, preosjetljivosti na nesteroidne protuupalne lijekove i ABPA. (11, 12, 13)

### **1.3.3. Primarna cilijarna diskinezija**

Primarna cilijarna diskinezija genetski je poremećaj poremećene strukture i funkcije cilijarnog sustava. Nemogućnost funkcije mukocilijarnog aparata, situs inversus (situs ambiguus) i neplodnost zbog nepokretnih spermija glavne su abnormalnosti. Klinička slika varira od pacijenta do pacijenta i dobi. U kliničkoj slici moguć je ARDS u neonatusa, rekurentne infekcije gornjeg dišnog sustava, sinusa i srednjeg uha, bronhiektazije, neplodnost i poremećaji lateralizacije organa. (14)

### **1.3.4. Kartagenerov sindrom**

Kartagenerov sindrom kombinacija je primarne cilijarne diskinezije s kroničnim sinuitisom, bronhiektazijama i situs inversusa. Javlja se u oko 50% pacijenata s primarnom cilijanom diskinezijom. (2, 14)

### **1.3.5. Sjögrenov sindrom**

Sjögrenov sindrom kronična je autoimuna bolest koja zahvaća žlijezde slinovnice i suzne žlijezde i često zahvaća ostale organe poput pluća, bubrega i živčanog sustava. Primarni simptomi su suhoća usta i očiju, bolovi i umor. Od ostalih simptoma bitnih za respiratorni sustav pojavljuju se kronični kašalj, kronična intersticijska plućna bolest i traheobronhalne bolesti, uključujući bronhiektazije, bronhiolitis i hiperreaktivnost bronha. (15)

### **1.3.6. Reumatoidni artritis**

Reumatoidni artritis sustavna je upalna bolest koja karakteristično zahvaća male zglobove ljudskog tijela i destruktivnog, progradirajućeg i simetričnog je tijeka. Bolest zglobova glavna je prezentacija, ali postoje brojne izvanzglobne manifestacije bolesti. Plućne manifestacije su odgovorne za velik postotak smrtnosti i smanjene kvalitete života. Najvažnije plućne manifestacije RA-a su intersticijska plućna bolest, kronična opstruktivna plućna bolest, bronhiektazije, bolesti pleure i toksičnost lijekova. Prevalencija bronhiektazija veća je kod bolesnika s RA-om nego u općoj populaciji, a češća je u onih bolesnika koji imaju intersticijsku plućnu bolest ili opstrukciju dišnih puteva uzrokovanu RA-om. Iako se često prezentira asimptomatski, osobe s RA-om i bronhiektazijama uglavnom imaju višu smrtnost i lošije rezultate u bodovnim sustavima nego osobe s idiopatskim bronhiektazijama. (16, 17)

### **1.3.7. Manjak alfa-1-antitripsina**

Manjak alfa-1-antitripsina nasljedni je poremećaj koji za posljedicu ima povećanu šansu za razvoj plućnih i jetrenih bolesti. Osobe s ovim genetskim poremećajem sklone su razvoju kroničnih bolesti poput KOBP-a i bronhiektazija. Mutacija u SERPINA1 genu razlog je

nastanka ove bolesti. Nasljeđuje se autosomno kodominantno. Jedna od važnih značajki ovog poremećaja je rano pojavljivanje. Od ekstratorakalnih manifestacija bolesti se javlja ciroza jetre, panikulitis i granulomatoza s poliangitisom. Bolest se može očitovati emfizemom, bronhiektazijama, kroničnim kašljem, zaduhom pri naporu, a može progredirati sve do zatajenja respiratornog sustava. Alfa-1-antitripsin nalazi se u plućnom tkivu i uključen je u regulaciju različitih inflamatornih puteva, tako da njegov manjak dovodi do upale i oštećenja bronhalnog zida i posljedično nastanka bronhiektazija. Neutrofilna elastaza sa svojim proteolitičkim djelovanjem uzrok je oštećenja plućnog tkiva. Efekt neutrofilne elastaze je da utječe na respiratorni epitel i povećano izlučivanje sluzi, nastanak enfizema i inaktivaciju imunskog odgovora kada nema suprotstavljenog alfa-1-antitripsina. (18, 19)

### **1.3.8. Marfanov sindrom**

Marfanov sindrom rijedak je nasljedni poremećaj karakteriziran abnormalnostima u vezivnom tkivu. Te abnormalnosti zahvaćaju više organskih sustava i organa, posebno koštani, kardiovaskularni i respiratorni sustav te oči. Uzrok mu je mutacija u FBN1 genu koji je jedan od gena koji stvara fibrilin. Nasljeđuje se autosomno dominantno i najčešće se nasljeđuje od jednog roditelja, ali može nastati i de novo mutacijom. U pojedinaca s Marfanovim sindromom najčešće plućne manifestacije bolesti su emfizem i spontani pneumotoraks, no moguć je i razvoj bronhiektazija. (20)

### **1.3.9. Bronhopulmonarna aspergiloza**

*Aspergillus* je sveprisutna gljiva koju uzrokuje raznolike kliničke sindrome. Aspergiloze se mogu povezati s bronhiektazijama kao direktan uzrok kod alergijske bronhopulmonarne aspergiloze (ABPA) ili kao komplikaciju kod već razvijenih bronhiektazija i drugih poremećaja koji narušavaju arhitekturu pluća. ABPA, gljivični bronhitis i invazivna aspergiloza jedni su od oblika bolesti koji vode prema nastanku bronhiektazija. ABPA nastaje zbog pretjerane reakcije imunološkog sustava na antigene na spore *Aspergillus* i češća je kod ljudi s astmom i cističnom fibrozom. Gljivični bronhitis i invazivna aspergiloza povezani su s imunokompromitiranim stanjima, bilo prirođenim bilo kao komplikacija imunosupresije, primjerice kod transplantacije pluća. *A. fumigatus* najčešće je izolirana vrsta i infekcija njome je povezana s lošijim ishodom u usporedbi s drugim izoliranim vrstama. (21, 22)

### **1.3.10. Postinfektivne bronhiektazije**

Veliki spektar bakterijskih, mikobakterijskih i virusnih infekcija su povezane s razvojem bronhiektazija. Gram-negativne bakterije su najčešći uzročnici od svih ovih skupina. *P.*

*aeruginosa*, *S. aureus* i *S. pneumoniae* se navode kao predvodnici ove skupine. Rekurentne pneumonije jedan su od češćih uzroka nastanka bronhiektazija u pedijatrijskoj dobi. Rizični čimbenici za razvoj rekurentnih pneumonija su kronični rinosinuitis i rekurentni zvižduci (engl. *wheezing*). Teške virusne infekcije poput ospica, gripe ili hripavca mogu omogućiti sekundarnu bakterijsku infekciju i tako omogućiti kolonizaciju dišnih puteva s već spomenutim bakterijama. Za neke od navedenih patogena postoji cjepivo i ono pomaže u sprječavanju nastajanja bronhiektazija. *P. aeruginosa* jedan je od najčešće izoliranih patogena u dišnim putevima osoba s bronhiektazijama. Smatra se da je odgovorna za uzrokovanje, progresiju i lošiji klinički ishod u tih osoba. Važan je faktor rizika i uključena je u više bodovnih sistema za procjenu težine bronhiektazija poput „Bronchiectasis Severity Indeksa (BSI)“, „FACED score-a“ i novog „E-FACED score-a“.

Ovaj naziv za etiološku skupinu često se neprecizno koristi. U literaturi može predstavljati i jednu veliku infekciju koja je uzrokovala nastanak bronhiektazija, ali i više manjih perzistentnih ili rekurentnih infekcija. Osim toga, moguće je i svrstavanje neprepoznate prve egzacerbacije bronhiektazija u postinfektivnu etiologiju. (23, 24, 25, 26)

### **1.3.11. Tuberkuloza**

Tuberkuloza je infektivna bolest uzrokovana *Mycobacterium tuberculosis*. Najčešće zahvaća pluća zbog toga što se prenosi kapljično, ali može zahvatiti i ostale dijelove tijela. Temeljem podataka iz zemalja s visokom stopom incidencije tuberkuloze, dokazana je povezanost same infekcije i razvoja KOPB-a i bronhiektazija. Mogući razlozi nastanka bronhiektazija u plućnoj tuberkulozi su produljena bronhalna opstrukcija zbog kompresije uvećanih hilarnih i interlobarnih limfnih čvorova ili infiltracija bronhalnog zida kazeoznim limfnim čvorovima. Širom svijeta, plućne infekcije čine značajan udio uzroka bronhiektazija, a udio tuberkuloze u toj podskupini varira ovisno o zemljopisnoj lokaciji, odnosno incidenciji same bolesti. (27, 28)

### **1.3.12. Netuberkulozne mikobakterije**

Netuberkulozne mikobakterije (NTM) dugo su se vremena smatrale isključivo oportunističkim patogenima, koji se javljaju u bolesnika s oštećenjima imunološkog sustava, ili u plućima već oštećenim drugim patološkim procesima. Danas se smatra da primarne NTM infekcije mogu biti i uzrokom nastanka bronhiektazija. Također, pacijenti s NTM infekcijom imaju veću šansu razviti plućne bolesti povezane s *Aspergillus spp.*, uključujući i ABPA-u. Najčešće izolirana NTM su *Mycobacterium avium complex*, *M. abscessus*, *M. kansasii*, no moguće su i infekcije s drugim vrstama. (2, 3)

### **1.3.13. Imunodeficijencije**

Među ovim poremećajima najveću prevalenciju ima obična varijabilna imunodeficijencija (CVID). Ona je primarni poremećaj imunodeficijencije i karakterizirana je infektivnim i neinfektivnim poremećajima. Pacijenti s CVID-om imaju hipogamaglobulinemiju (značajno nisku razinu imunoglobulina G, imunoglobulina M i/ili imunoglobulina A) i poremećenu diferencijaciju B-stanica u memorijske B-stanice. Teške i rekurentne infekcije donjeg dišnog sustava najčešći su razlog nastajanja bronhiektazija, no one mogu nastati i kod pacijenata koji su rano prepoznati i nemaju povijest teških i rekurentnih infekcija. (29)

Postoje i druga imunodeficijentna stanja koja mogu dovesti do razvoja bronhiektazija. To su X-vezana agamaglobulinemija, infekcije HIV-om, DiGeorgeov sindrom, teška kombinirana imunodeficijencija i brojne druge bolesti. (2, 3)

### **1.3.14. Swyer James Macleod sindrom**

Swyer-James-MacLeod sindrom rijedak je poremećaj pluća koji nastaje kao posljedica bronhiolitisa obliteransa preboljenog u dječjoj dobi. Očituje se smanjenom unilateralnom hipoplazijom plućne vaskulature i alveolarnom hiperdistenzijom, s ili bez bronhiektazija. Ima karakterističnu radiološku sliku u kojoj se vidi prozračnost jednog plućnog režnja ili plućnog krila. (2, 3, 30)

### **1.3.15. Traheobronhomegalija (Mounier-Kuhnov sindrom)**

Ovaj sindrom, drugim imenom poznat kao traheobronhomegalija, rijetki je kongenitalni poremećaj pluća koji se očituje rekurentnim pneumonijama, dilatacijom traheje i glavnih bronha. Razlog tomu je atrofija elastičnih vlakana u bronhima i traheji, što dovodi do slabosti i dilatacije struktura. Uz njega se veže cijeli niz respiratornih simptoma i dovodi do stvaranja bronhiektazija. Pretpostavka je da se nasljeđuje autosomno recesivno, no zasad nije pronađen odgovorni gen. (2, 3, 31)

### **1.3.16. Williams-Campbellov sindrom**

Williams-Campbellov sindrom rijetki je kongenitalni poremećaj karakteriziran potpunim nedostatkom hrskavica u subsegmentalnim bronhima što dovodi do nastajanja bronhiektazija distalno od zahvaćenih bronha. Defekt se obično nalazi između četvrtog i šestog grananja bronha, ali može biti proširen izvan ovih granica. Točni mehanizam nastajanja WCS-a nije u potpunosti razjašnjen, ali se također nagađa da se nasljeđuje autosomno recesivno. Najčešće se otkriva u dječjoj ili u ranoj odrasloj dobi. Dijagnoza se postavlja u odsutnosti ostalih mogućih razloga nastajanja bronhiektazija. (32)

### **1.3.17. Opstrukcija**

Opstrukcija stranim tijelom najčešći je uzrok nastajanja stečenih bronhiektazija kod inače zdrave djece. Moguća je i kod odraslih s promijenjenim stanjem svijesti i narušenim refleksom gutanja. Najčešće je lokalizirana i uzrok joj je aspiracija hrane. Prezentira se naglim napadajima kašlja koji perzistiraju neko vrijeme. Sami trenutak aspiracije može ostati neprepoznat i klinička slika može biti komplicirana pneumonijom, pneumotoraksom i hemoptizama. Tumori i limfadenopatija također mogu biti uzrok opstrukcije. (2, 3)

### **1.4. SIMPTOMI**

Simptomi bronhiektazija obično uključuju produktivni kašalj s velikom količinom sputuma koji traje mjesecima ili godinama. Drugi simptomi koji mogu biti prisutni uključuju dispneju, zvižduke (engl. *wheezing*), halitozu, bol u prsima i opće simptome poput gubitka na težini, manjak apetita i zaduhe u naporu. Moguća je i pojava hemoptize pa čak i masivne hemoptize. Kao komplikacije bronhiektazija mogu nastati atelektaza, respiratorno zatajenje, empijem, plućni apsces i plućna hipertenzija s razvojem „cor pulmonale“. (2, 8, 33, 34)

### **1.5. DIJAGNOSTIKA**

Kod pacijenata sa sumnjom na bronhiektazije preporuča se prvo učiniti rendgensku snimku prsnog koša. No, za postavljanje definitivne dijagnoze i procjenu proširenosti, potrebno je učiniti CT snimanje visoke rezolucije ( s tankim slojevima).

Bronhiektazije su definirane s jednim ili više od sljedećih kriterija: bronhoarterijski omjer >1 (unutarnji dišni put – priležea pulmonalna arterija), nedostatak sužavanja i vidljivost dišnog puta unutar jednog centimetra od površine kostalne pleure, ili dodir s medijastinalnom pleurom. Nadalje, postoje indirektni znakovi koji se mogu povezati s bronhiektazijama, a to su zadebljanje bronhalnog zida, mukozni čepovi i mozaična perfuzija s ili bez znakova zarobljenog zraka na CT-u snimljenom u ekspiriju.

CT snimka također može pomoći u otkrivanju moguće etiologije bolesti poput primarne cilijarne diskinezije, stranog tijela, nedostatka alfa-1 antitripsina, APBA, tuberkuloze, NTM infekcije i drugih stanja.

Pretrage je preporučeno učiniti kod osoba s perzistentnim iskašljavanjem mukopurulentnog ili purulentnog sputuma, osobito osoba s uočenim čimbenicima rizika za razvoj bronhiektazija. To uključuje od ranije poznate udružene bolesti poput reumatoidnog artritisa, rekurentnih infekcija, KOPB ili astme s čestim egzacerbacijama, odnosno onih s loše kontroliranom opstruktivnom bolesti pluća unatoč optimiziranoj terapiji, u bolesnika s oštećenjem



imunološkog sustava uslijed prirođene imunodeficijencije ili stečenih stanja (HIV infekcija, stanje po transplantaciji solidnih organa ili koštane srži,...), upalnih bolesti crijeva ili povijesti rekurentnih upala respiratornog sustava te kod onih kod kojih je iz iskašljaja izoliran patogen poput *P. aeruginosa*, a osobito u stabilnoj fazi odnosno fazi po sanaciji egzacerbacije predležće bolesti. Čak i ukoliko se radi o osobi kod koje ne znamo ni za kakvu udruženu bolest, a ako postoji kronični (trajanja > 8 tjedana) produktivni kašalj ili povijest rekurentnih upala donjeg dišnog sustava, treba učiniti dijagnostičku obradu kako bi se utvrdilo da li ima bronhiektazije ili neku od pridruženih bolesti koje predstavljaju rizik za razvoj bronhiektazija.

Uz detekciju samih bronhiektazija, potrebno je pretrage proširiti i na dijagnostiku mogućih stanja koje mogu biti uzrokom bronhiektazija. S obzirom na širok spektar rizičnih stanja, i paleta pretraga može jako varirati i biti usmjerena na dijagnosticiranje odnosno odbacivanje bolesti poput KOPB-a, astme, GERB-a, RA, upalnih bolesti crijeva, ili oštećenju imunološkog sustava. Također potreban je test za cističnu fibrozu i primarnu cilijarnu diskineziju kod osoba sa sumnjom na te bolesti. Kompletnu krvnu sliku, ukupni IgE u serumu i senzitivizaciju na *Aspergillus fumigatus*, bilo specifičnim IgE ili skin prick testom, kao i razinu serumskog IgG, IgA i IgM je potrebno izmjeriti kod svih pacijenata s bronhiektazijama. Kulture sputuma se trebaju rutinski izrađivati kod svih pacijenata s bronhiektazijama. Testiranje za RF, anti-CCP, ANA i ANCA preporuča se kod pacijenata sa već postojećom kliničkom slikom artritisa, bolestima vezivnog tkiva i/ili vaskulitisa. Kod pacijenata s lokaliziranim oblikom bolesti treba učiniti bronhoskopiju kako bi se isključile dijagnoze upale stranog tijela ili endobronhalne lezije. Kod mladih osoba sa kliničkom slikom bronhiektazija i bazalnog panacinarnog enfizema treba procijeniti potrebu za testiranjem za nedostatak alfa-1 antitripsina. Serologiju za HIV-1 potrebno je raditi ovisno o prevalenciji bolesti, rizičnim čimbenicima i kliničkoj prezentaciji koja bi bila sugestivala na infekciju.

U mlađih bolesnika s prethodno postavljenom dijagnozom idiopatskih bronhiektazija i pogoršavajućom kliničkom slikom, svakako bi trebalo ponovno razmotriti moguće uzroke te bolesnike (osobito ako imaju manje od 50 godina) uputiti u specijalizirani centar. (33, 34)

## **1.6. SUSTAVI BODOVANJA RIZIKA**

BSI (engl. *Bronchiectasis severity indeks*) koristi kombinaciju kliničkih, radioloških i mikrobioloških faktora kako bi predvidio morbiditet, mortalitet i egzacerbacije pacijenata s ne-CF bronhiektazijama. Identifikacija visokorizičnih pacijenata je veoma korisna u donošenju odluka o načinu liječenja i praćenja pacijenata. 0-4 boda označavaju niski rizik, 5-8 umjereni

rizik, a 9 i više bodova visoki rizik morbiditeta i mortaliteta. Parametri koji se boduju su dob, indeks tjelesne mase (BMI), FEV<sub>1</sub> (% od predviđenog), mMRC skala dispneje, kolonizacija *P. aeruginosa* i drugim bakterijama, radiološka težina bolesti, broj egzacerbacija posljednjih 12 mjeseci i broj hospitalizacija zadnje dvije godine. Ostali sustavi bodovanja koji se koriste su FACED i E-FACED. (35, 36)

## **1.7. LIJEČENJE**

### **1.7.1. Čišćenje dišnog puta**

Respiratorna fizikalna terapija je korisna za olakšavanje iskašljavanja sekreta te poboljšavanje čišćenja dišnih puteva i pružanje adekvatne kontrole nad kašljem. Uz ovaj primarni cilj, terapija još pomaže i pri uspostavljanju kontrole disanja i održava ili povećava toleranciju za rad potreban za disanje. Postoje dokazi da redovito vježbanje dva puta na dan pomaže sa simptomima kod stabilnih pacijenata. Čitav je niz tehnika koje se koriste u terapiji, no najčešće se koristi tehnika aktivnog cikličnog disanja (ACBT). ACBT se često koristi uz manualne tehnike, posturalnu drenažu ili modificiranu posturalnu drenažu. ACBT je koristan i kod egzacerbacija bronhiektazija i pomaže pri kontroli simptoma i održavanju kvalitete života pacijenta.

Nakon što su u liječenje bronhiektazija uvedene fizikalne terapije, manualne tehnike bile su među prvima koje su se počele koristiti. U njih spadaju mehanički pokreti tijela i udarci koji uzrokuju vibracije i tako olakšavaju ekspektoraciju, no također povećavaju i učinkovitost ostalih tehnika.

Koriste se i metode s pozitivnim ekspiratornim tlakom i oscilirajućim pozitivnim ekspiratornim tlakom (PEP i oPEP). Vježbe se izvode pomoću „Flutter“ i „Acapella“ uređaja u kojem postoje oscilacije protoka i tlaka zraka. Osim navedenog, važan čimbenik predstavlja i snaga inspiratornih mišića koja poboljšava izdržljivost i ekspektoraciju. (33, 34)

### **1.7.2. Mukoaktivne tvari**

U mukoaktivne tvari ubrajaju se ekspektoransi (tvari koje pojačavaju iskašljavanje), mukolitici (tvari koje razrjeđuju sluz), mukokinetici (tvari koje olakšavaju transport u kašlju) i mukoregulatori (tvari koje reguliraju sekreciju sluzi). Većina istraživanja provedenih u ovom području usmjerena je prema humidifikaciji, uporabi izotonične ili hipertonične fiziološke otopine, manitola i mukoliticima. Sve ove metode pokazale su se korisnima u smanjivanju simptoma i učestalosti egzacerbacija te poboljšavanju kvalitete života. Mukolitici, posebice rekombinantna humana DNaza, se ne bi trebala rutinski koristiti kod odraslih pacijenata s

bronhiektazijama, dok je prije korištenja hipertonične otopine potrebno testirati reaktivnost bronha i vidjeti može li pacijent tolerirati ovu metodu liječenja. (33, 34)

### **1.7.3. Protuupalna terapija**

Neutrofili dominiraju u upali dišnih puteva nađenih u bronhiektazijama, ali postoje dokazi koji upućuju i na aktivnost drugih stanica i upalnih puteva. Postoje mnogi lijekovi u ovoj skupini, no ne koriste se redovito i nemaju dokazanu učinkovitost. Inhalacijski kortikosteroidi najviše se koriste u ovoj skupini lijekova, no uglavnom u bolesnika koji imaju udružene bolesti APBA-e, astme ili KOPB-a. Ostali lijekovi su nedovoljno istraženi ili imaju previše štetnih učinaka. (33, 34)

### **1.7.4. Antibiotici**

Antimikrobno liječenje jedno je od najvažnijih komponenata liječenja bronhiektazija i kod uvođenja antibiotika moramo imati na umu brojne faktore poput podnošenja lijeka i alergija te profila osjetljivosti bakterija. Liječenje antibioticima važno je za postizanje kontrole bolesti kod stabilnog pacijenta kao i kod pacijenta s egzacerbacijom. Kod stabilnih pacijenata postoji više modaliteta antibiotske terapije. Makrolidi (azitromicin i eritromicin) su se pokazali najkorisnijima među oralnim antibioticima u smanjivanju broja egzacerbacija, dok od ostalih skupina lijekova, tetraciklini pokazuju određenu učinkovitost. Najčešće se koriste kod pacijenata koji nisu kolonizirani s *P. aeruginosa*. Osim u peroralnom obliku, antibiotike možemo koristiti i u formi inhalacije te intravenski. Kolistin, ciprofloksacin i gentamicin su se pokazali korisnima u inhalacijskom obliku jer produljuju vrijeme do iduće egzacerbacije, smanjuju količinu sputuma i poboljšavaju kvalitetu života. Kolistin je osobito važan kod pacijenata s *P. aeruginosa* infekcijom/kolonizacijom gdje pomaže u poboljšanju kvalitete života i smanjuje učestalost egzacerbacija. Kod pacijenata s visokim brojem egzacerbacija, moguće je uz inhalacijske antibiotike dodati i oralnu antibiotsku terapiju. Nadalje, cikličko primjenjivanje intravenske terapije pokazalo se korisnim u bolesnika s čestim egzacerbacijama (>5 u godini dana) jer smanjuje broj egzacerbacija i trajanje hospitalizacije.

Antibiotici su važni u liječenju egzacerbacija, osobito u akutno ugroženih pacijenata, kod pogoršanja glavnih simptoma (kašlja, povećane količine i kvalitete sputuma i pogoršanja zaduhe s mogućim zvižducima ili hemoptizom) te kod pacijenata sa sistemskim simptomima. Iako se uzimaju uzorci iskašljaja za mikrobiološku analizu, s terapijom se kreće odmah. Odabir antibiotika temeljen je na empiriji ali i na prošlim nalazima osjetljivosti bakterija. Terapija se daje obično kroz 14 dana. Intravenska terapija je izbor kod pacijenata osobito lošeg stanja,

rezistencije bakterija ili kod lošeg odgovora na oralnu terapiju. Takvo stanje najčešće se nalazi kod pacijenata s *P. aeruginosa*. (33, 34)

#### **1.7.5. Bronhodilatatori**

Pacijenti s bronhiektazijama često imaju simptome opstrukcije dišnih puteva, a osobito ako imaju udružene komorbiditete poput astme i KOPB-a. Stoga se bronhodilatatori često koriste u kliničkoj praksi. Lijekovi koji se najčešće koriste su dugodjelujući beta-2-agonisti, a od ostalih lijekova svoje mjesto imaju i kratkodjelujući beta-2-agonisti te dugo i kratkodjelujući antikolinergici. Njihova uporaba bi se trebala voditi prema smjernicama za KOPB i astmu. (33, 34)

#### **1.7.6. Plućna rehabilitacija**

Plućna rehabilitacija povećava kapacitet za mišićni rad i može poboljšati kvalitetu života pacijentima s bronhiektazijama. Također smanjuje učestalost egzacerbacija i produljuje vrijeme do prve egzacerbacije. Plućnu rehabilitaciju predlažemo pacijentima koji imaju funkcionalni nedostatak u disanju. U program plućne rehabilitacije korisno je uključiti i trening inspiratornih mišića zbog produljenja korisnog učinka. (33, 34)

#### **1.7.7. Kirurško liječenje i transplantacija pluća**

Postoje opcije kirurškog liječenja bronhiektazija, no njihova je korist (naspram konzervativne terapije) uočena samo u dobro odabranih pojedinačnih slučajeva. Kirurško liječenje ne bi trebalo započeti sve dok postoje opcije u medikamentoznom liječenju. Indikacije za kirurško liječenje su perzistentni simptomi koji traju godinu dana unatoč optimiziranom liječenju, teške egzacerbacije koje su česte ili jako narušavaju kvalitetu života, rekurentna ili masivna hemoptiza, postopstruktivne bronhiektazije distalno od tumora i lokalizirani teško oštećeni segment pluća koji je izvor sepse ili može dovesti po povećanja oštećenja pluća. Kirurško liječenje može se provoditi video asistiranom torakoskopijom (VAT) ili klasičnom otvorenom operacijom. VAT ima jednako dobar rezultat kao otvorena kirurgija, s tim da je manja vjerojatnost pojave kirurških komplikacija. Prilikom VAT-a postoji rizik za konverziju u otvorenu operaciju. Moguće komplikacije su infekcija rane, empijem, sepsa, bol i ponovna pojava bronhiektazija.

Transplantacija pluća efektivan je oblik terapije za bolesnike mlađe od 65 godina kod kojih maksimalna moguća terapija nema odgovarajućeg učinka. Transplantacija pluća je obično rezervirana za one pacijente s difuznom bilateralnom bolesti. Generalna indikacija za

transplantaciju pluća je kada pacijent dosegne razinu od 50% šanse mortaliteta u dvije godine. (33, 34)

#### **1.7.8. Influenza i pneumokokno cjepivo**

Postoji velika potencijalna korist od cijepljenja osoba s bronhiektazijama cjepivom protiv gripe i pneumokoka. Najviše podataka o korisnosti cijepljenja proizlazi iz studija provedenih na bolesnicima s KOPB, od kojih neki imaju bronhiektazije te se isto preporuča ponuditi cijepljenje svim pacijentima s bronhiektazijama, s tim da treba uzeti u obzir i osobne potrebe pacijenata kao i nacionalne smjernice za cijepljenje. U bolesnika kod kojih je u podlozi bronhiektazija imunodeficijencija, korisno je i cijepljenje protiv gripe sekundarnih kontakata osobe zbog mogućeg prijenosa zaraze. Generalno, cijepljenje smanjuje učestalost egzacerbacija i pruža kratkoročnu i dugoročnu zaštitu. (33, 34)

#### **1.8. KOMPLIKACIJE**

Moguće komplikacije bronhiektazija su kronično plućno zatajenje, hemoptiza, bolovi u prsištu, vaskularne komplikacije poput plućne hipertenzije i anksioznost i depresija. Uz komplikacije osnovne bolesti, moguće su i nuspojave uzrokovane liječenjem odnosno lijekovima. Također je česta deficijencija u prehrani, a i gastroezofagealna refluksna bolest također može komplicirati već postojeću kliničku sliku. (33, 34)

## **2. PACIJENTI I METODE**

Specifični podatci koji su prikazani u nastavku ovog rada su prikupljeni u pacijenata s bronhiektazijama liječenih u KBC-u Zagreb. Podaci su dio šireg istraživanja odnsono registra pod nazivom EMBARC. EMBARC je paneuropska mreža kojoj je cilj promicanje kliničkih istraživanja i edukacija o bronhiektazijama. Centralni dio EMBARC-ovog projekta je registar bronhiektazija. Etiologija bronhiektazija je utvrđena nakon pregleda povijesti bolesti pacijenata i pretraga koje su učinjene kako bi se potvrdila ili isključila specifična etiologija (npr. testiranjem na ABPA, CF, serumskih imunoglobulina, razine alfa-1-antitripsina, serumske elektroforeze, testiranja cilijarne funkcije, bronhoskopije i testiranja autoantitijela, itd.). Svi pacijenti sa CF su isključeni iz EMBARC registra. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstvo KBC-a, a svi pacijenti su potpisali informirani pristanak.

### 3. REZULTATI

U EMBARC registar prikupljeni su i upisani podaci za ukupno 65 pacijenata iz KBC-a Zagreb. Medijan dobi bolesnika iznosi 58 godina i ravnomjerno su spolno raspodjeljeni (33 (50.8%) žene i 32 (49.2 %) muškarca). Nakon analize svih učinjenih pretraga i određivanja najvjerojatnije etiologije, najčešći uzrok bronhiektazija u naših ispitanika jesu postinfektivne bronhiektazije (23/65, 35.38%). Nakon njih slijede KOBP (11/65, 16.9%), astma (7/65, 10.76%) i posttuberkulozne bronhiektazije (6/65, 9.23%). Idiopatskih bronhiektazija ima 4 (6.15%), a ostali uzroci su imunodeficijencije (3/65, 4.6%), Kartagenerov sindrom (3/65, 4.6%), netuberkulozne mikobakterije (2/65, 3.07%) i APBA, Williams-Campbell sindrom, manjak alfa-1-antitripsina, primarna cilijarna diskinezija, Munier-Kuhnov sindrom i Swyer-James-MacLeodov sindrom, svaki s 1 (1.54%) slučajem. (Tablica 2)

**Tablica 2. Etiologija bronhiektazija ispitanika iz KBC Zagreb**

ETIOLOGIJA BRONHIEKTAZIJA	BROJ	POSTOTAK
Postinfektivne	23	35,38%
KOPB	11	16,9%
Astma	7	10,76%
Posttuberkulozne	6	9,23%
Idiopatske	4	6,15%
Imunodeficijencije	3	4,6%
Kartagenerov sindrom	3	4,6%
Ne-tuberkulozne mikobakterije	2	3,07%
ABPA	1	1,54%
Williams-Campbellov sindrom	1	1,54%
Manjak alfa-1-antitripsina	1	1,54%
Primarna cilijarna diskinezija	1	1,54%
Munier-Kuhnov sindrom	1	1,54%
Swyer-James-MacLeodov sindrom	1	1,54%
UKUPNO	65	100%

#### 4. RASPRAVA

Rezultati dobiveni prikupljanjem podataka su pokazali spektar etiologija koji ima sličnosti s rezultatima objavljenima u drugim centrima u Europi, ali ima i razlika. Najveća razlika je u broju i udjelu idiopatskih bronhiektazija. Razlog tome može biti više faktora. To mogu biti razni genetski i okolišni čimbenici, no razlog može biti i povećana ili smanjena identifikacija određene etiologije koja je češća u uzorku pacijenata, premali uzorak stanovništva ili prikupljanje pacijenata u samo jednom kliničkom centru. Slično kao i u našem ispitivanju, najčešće etiologije pronađene u Europskim centrima uključuju KOPB, postinfektivne bronhiektazije i astmu. (37) Posttuberkulozne bronhiektazije i bronhiektazije nastale kao posljedica nekih od rijetkih sindroma, poput Kartagenerovog, sindroma pronađene su češće u usporedbi s rezultatima Europske studije. Također, u našoj kohorti za sada nije pronađen niti jedan slučaj upalnih crijevnih bolesti u podlozi bronhiektazija.

Rezultati Europske studije nalaze se u tablici 3. (37)

**Tablica 3. Rezultati Europske studije**

ETIOLOGIJA BRONHIEKTAZIJA	BROJ	POSTOTAK
Idiopatske	502	40%
Postinfektivne	257	20%
KOPB	129	10,2%
Bolesti vezivnog tliva	128	10%
Imunodeficijencije	73	5,8%
ABPA	56	4,5%
Astma	41	3,3%
Upalne bolesti crijeva	24	1,9%
Cilijarna disfunkcija	21	1,7%
Aspiracija/refliks	8	0,6%
Manjak alfa-1-antitripsina	8	0,6%
Kongenitalna malformacija	7	0,6%
Opstruktivne	2	0,2%
Ružičasta bolest (akrodinija)	1	0,1%
Sindrom žutih noktiju	1	0,1%
UKUPNO	1258	100%



## 5. ZAKLJUČAK

Usprkos napretku koji je u zadnjih 10-tak godina postignut u istraživanju i shvaćanju bronhiektazija, postoje velike „rupe“ u znanju koje je prikupljeno, a daljnja istraživanja su potrebna jer liječenje bronhiektazija često zahtjeva personalizirani pristup.. Bronhiektazije više nisu bolest „siročće“ (engl. *orphan*) i sa starenjem svjetskog stanovništva povećava im se incidencija i prevalencija. Za cjelovito shvaćanje bronhiektazija potrebno je odgovoriti na pitanja o epidemiologiji, etiologiji, mikrobiologiji, patofiziologiji, kliničkom liječenju i prognozi bronhiektazija. S obzirom da postoji velik broj bolesti i poremećaja koje dovode do razvoja bronhiektazija, važno je poznavati njihov spektar i učiniti pretrage kojima bi se pojedini uzrok dokazao ili isključio jer znanje o prisutnosti pojedine etiologije može pomoći pri određivanju liječenja. Mnoge etiologije i sindromi se međusobno preklapaju i potrebna je standardiziran skup smjernica koji sada i postoje (33, 34). Velik postotak idiopatskih bronhiektazija u raznim epidemiološko-etiološkim ispitivanjima govori o manjku znanja kojeg imamo o patofiziološkom procesu razvoja bronhiektazija, ali često i o nedostatnim pretragama koje su učinjene kako bi se razjasnila etiologija. Stoga moramo s oprezom koristiti pojam idiopatskih bronhiektazija. U dijagnozi bronhiektazija posebno je pomogao CT visoke rezolucije. Potrebna su brojna kohortna istraživanja kako bi se shvatila povezanost između brojnih etiologija koje uzrokuju bronhiektazije. EMBARC potiče povezivanje Europskih centara u istraživanju, privlačenju pažnje i interesa kliničara diljem svijeta i razvoju novih terapijskih opcija za bronhiektazija. Daljnji napredak EMBARC-a je ključan u shvaćanju i razumijevanju bronhiektazija.

## **6. ZAHVALA**

Zahvaljujem se mentorici doc. dr. sc. Mateji Janković Makek na pruženoj prilici i pomoći prilikom izrade ovog rada. Također, puno hvala mojoj obitelji, majci i bratu, na podršci kroz cijeli život i hvala svim prijateljima. I na kraju hvala Magdaleni koja me motivirala na rad i pisanje ovog diplomskog rada.

## 7. LITERATURA:

1. Flume PA, Chalmers JD, Olivier KN. Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity. *Lancet*. 2018 Sep 8;392(10150):880-890.
2. Alan F Barker, Clinical manifestations and diagnosis of bronchiectasis in adults U: UpToDate, King TE Jr ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2013 [pristupljeno 16.11.2020] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
3. Fakhoury K, Kanu A, Causes of bronchiectasis in children U: UpToDate, Mallory GB ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2013 [pristupljeno 16.11.2020] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
4. Chandrasekaran R, Mac Aogáin M, Chalmers JD, Elborn SJ, Chotirmall SH. Geographic variation in the aetiology, epidemiology and microbiology of bronchiectasis. *BMC Pulm Med*. 2018 May 22;18(1):83.
5. Magis-Escurra C, Reijers MH. Bronchiectasis. *BMJ Clin Evid*. 2015 Feb 25;2015:1507.
6. Chang AB, Bush A, Grimwood K. Bronchiectasis in children: diagnosis and treatment. *Lancet*. 2018 Sep 8;392(10150):866-879. Erratum in: *Lancet*. 2018 Oct 6;392(10154):1196.
7. Schäfer J, Griese M, Chandrasekaran R, Chotirmall SH, Hartl D. Pathogenesis, imaging and clinical characteristics of CF and non-CF bronchiectasis. *BMC Pulm Med*. 2018 May 22;18(1):79.
8. Ralston, S. H., Penman, I. D., Strachan, M. W. J., & Hobson, R. (Eds.). (2018). *Davidson's principles and practice of medicine* (23rd ed.). Elsevier Health Sciences.
9. Bush A, Floto RA. Pathophysiology, causes and genetics of paediatric and adult bronchiectasis. *Respirology*. 2019 Nov;24(11):1053-1062.
10. Martinez-Garcia MA, Miravittles M. Bronchiectasis in COPD patients: more than a comorbidity? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017 May 11;12:1401-1411. Erratum in: *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019 Jan 18;14:245.
11. Polverino E, Dimakou K, Hurst J, Martinez-Garcia MA, Miravittles M, Paggiaro P i sur. The overlap between bronchiectasis and chronic airway diseases: state of the art and future directions. *Eur Respir J*. 2018 Sep 15;52(3):1800328.
12. Crimi C, Ferri S, Crimi N. Bronchiectasis and asthma: a dangerous liaison? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019 Feb;19(1):46-52.

13. García-Clemente M, Enríquez-Rodríguez AI, Iscar-Urrutia M, Escobar-Mallada B, Arias-Guillén M, López-González FJ i sur. Severe asthma and bronchiectasis. *J Asthma*. 2020 May;57(5):505-509.
14. Morillas HN, Zariwala M, Knowles MR. Genetic causes of bronchiectasis: primary ciliary dyskinesia. *Respiration*. 2007;74(3):252-63.
15. Flament T, Bigot A, Chaigne B, Henique H, Diot E, Marchand-Adam S. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Eur Respir Rev*. 2016 Jun;25(140):110-23.
16. Esposito AJ, Chu SG, Madan R, Doyle TJ, Dellaripa PF. Thoracic Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Clin Chest Med*. 2019 Sep;40(3):545-560.
17. Bendstrup E, Møller J, Kronborg-White S, Prior TS, Hyldgaard C. Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis Remains a Challenge for Clinicians. *J Clin Med*. 2019 Nov 21;8(12):2038.
18. Sanduzzi A, Ciasullo E, Capitelli L, Sanduzzi Zamparelli S, Bocchino M. Alpha-1-Antitrypsin Deficiency and Bronchiectasis: A Concomitance or a Real Association? *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Mar 29;17(7):2294.
19. Cazzola M, Stolz D, Rogliani P, Matera MG.  $\alpha$ 1-Antitrypsin deficiency and chronic respiratory disorders. *Eur Respir Rev*. 2020 Feb 12;29(155):190073.
20. Foster ME, Foster DR. Bronchiectasis and Marfan's syndrome. *Postgrad Med J*. 1980 Oct;56(660):718-9.
21. De Soyza A, Aliberti S. Bronchiectasis and Aspergillus: How are they linked? *Med Mycol*. 2017 Jan 1;55(1):69-81.
22. Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax*. 2015 Mar;70(3):270-7.
23. O'Grady KF, Cripps AW, Grimwood K. Paediatric and adult bronchiectasis: Vaccination in prevention and management. *Respirology*. 2019 Feb;24(2):107-114.
24. Chai YH, Xu JF. How does *Pseudomonas aeruginosa* affect the progression of bronchiectasis? *Clin Microbiol Infect*. 2020 Mar;26(3):313-318.
25. Patria MF, Longhi B, Lelii M, Tagliabue C, Lavelli M, Galeone C i sur. Children with recurrent pneumonia and non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Ital J Pediatr*. 2016 Feb 9;42:13.
26. Braz M, Ferreira AC, Sousa AS, Barata F. Post-infective bronchiectasis by measles prior infection - A case report. *Respir Med Case Rep*. 2019 Jan 18;26:203-205.
27. Byrne AL, Marais BJ, Mitnick CD, Lecca L, Marks GB. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. *Int J Infect Dis*. 2015 Mar;32:138-46.

28. Jordan TS, Spencer EM, Davies P. Tuberculosis, bronchiectasis and chronic airflow obstruction. *Respirology*. 2010 May;15(4):623-8.
29. Ramzi N, Jamee M, Bakhtiyari M, Rafiemanesh H, Zainaldain H, Tavakol M i sur. Bronchiectasis in common variable immunodeficiency: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Feb;55(2):292-299.
30. Behrendt A, Lee Y. Swyer-James-MacLeod Syndrome. 2021 May 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–.
31. Satia I, Dua B, Singh N, Killian K, O'Byrne PM. Tracheobronchomegaly, cough and recurrent chest infection: Mounier-Kuhn syndrome. *ERJ Open Res*. 2020 Jun 29;6(2):00138-2020.
32. Noriega Aldave AP, William Saliski D. The clinical manifestations, diagnosis and management of williams-campbell syndrome. *N Am J Med Sci*. 2014 Sep;6(9):429-32.
33. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, De Soyza A, Elborn SJ, Floto AR, i sur. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax*. 2019 Jan;74(Suppl 1):1-69.
34. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, i sur. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2017 Sep 9;50(3):1700629.
35. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J i sur. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Mar 1;189(5):576-85.
36. EMBARC, The European Bronchiectasis Registry, Severity Assessment [Internet], [pristupljeno 04.06.2021.] Dostupno na: <https://www.bronchiectasis.eu/severity-assessment>
37. Lonni S, Chalmers JD, Goeminne PC, McDonnell MJ, Dimakou K, De Soyza A i sur. Etiology of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis in Adults and Its Correlation to Disease Severity. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 Dec;12(12):1764-70.

## **8. ŽIVOTOPIS**

Josip Milobara, student šeste godine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Rođen sam 7. studenog 1995. u Vinkovcima. Pohađao sam OŠ Ivana Gorana Kovačića u Vinkovcima (2002-2010) i nakon toga Gimnaziju Matije Antuna Reljkovića u Vinkovcima (2010-2014). Upisao sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu 2014. godine. Tijekom studija sam bio aktivan član Studentske sekcije za ortopediju (2019.-2021.) i volontirao sam na Klinici za traumatologiju (2020.-2021.).